

· 论著 ·

一种新型吸入用药定量评估仪器的
质量控制检测方法探讨

彭咏怡, 吴仲平, 黄锦海, 林俊凤, 陈树冰, 郑劲平, 高怡*

【摘要】 背景 吸入给药是慢性气道疾病治疗的常用给药途径。患者使用吸入给药装置的能力是影响治疗效果的关键因素。最近国内研发了一种新型吸入用药定量评估仪器, 可测量在附加多种不同吸入器内置阻力条件下的吸气峰流量 (PIF) 和吸气容积 (V_I), 精准评估患者使用吸入器的能力。然而目前国内外尚无关于此类吸入评估仪器的质量检测方法和通过标准。目的 对吸入用药定量评估仪器进行质量检测, 评估其技术性能, 探讨该方法的应用价值。方法 通过新型吸入用药定量评估仪器 PF810 模拟不同干粉吸入器内置阻力, 共分为 5 个不同档位 (R1~R5), 并采用标准流量/容积模拟器对 PF810 的流量、容积和阻抗性能进行测试。吸气流量测试取固定容积 (3.000 L)、在不同流量 (在 0~2.000 L/s 范围内, 以 0.250 L/s 为间隔步进取值) 状态下进行。吸气容积测试取低 (0.500 L/s)、中 (1.000 L/s)、高 (1.500 L/s) 3 种流量, 并在不同容积 (在 1.000~4.000 L 范围内以 1.000L 为间隔步进取值) 状态下进行。采用 GraphPad prism 9.0 软件的 Bland-Altman 图法评价不同阻力档位下吸入用药定量评估仪器的 PIF、 V_I 测量值与模拟器输出的实际值之间的一致性。结果 流量检测质量控制评估结果显示, 流量检测重复度、准确度和线性度达到性能要求的百分率为 100.00% (40/40)、95.00% (38/40)、94.29% (33/35)。R5 档位 1.500 L/s 及以上流量下 PF810 准确度和线性度不符合性能检测要求, 其余档位和流量下全部达标。Bland-Altman 一致性检验可见, 95% 一致性界限 (LOA) 为 (-0.271, 0.107) L/s, 96.00% (192/200) 数据点在 95%LOA 范围内。容积检测质量控制评估结果显示, 容积测试重复度、准确度和线性度的性能检测通过率均为 100.00% (60/60、60/60、45/45)。Bland-Altman 一致性检验可见, 95%LOA 为 (-0.058, 0.017) L, 100.00% (180/180) 数据点在 95%LOA 范围内。阻抗检测质量控制评估结果显示吸入用药定量评估仪器 PF810 阻抗值与相应吸入器内置阻力之间的相对误差绝对值均 <5%。结论 本研究采用标准流量/容积模拟器对吸入用药定量评估仪器在附加不同档位吸入器内置阻力条件下的吸气流量与容积进行质量检测, 方法简便可行, 并可客观、科学地对该类型仪器进行性能评价与定期检测维护, 值得应用与推广。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 吸入疗法; 干粉吸入器; 质量控制

【中图分类号】 R 563.9 R 197.39 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0233

【引用本文】 彭咏怡, 吴仲平, 黄锦海, 等. 一种新型吸入用药定量评估仪器的质量控制检测方法探讨 [J]. 中国全科医学, 2023. [Epub ahead of print]. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0233. [www.chinagp.net]

PENG Y Y, WU Z P, HUANG J H, et al. Discussion on the quality control test method for a new inhalation drug quantitative assessment instrument [J]. Chinese General Practice, 2023. [Epub ahead of print].

Discussion on the Quality Control Test Method for a New Inhalation Drug Quantitative Assessment Instrument PENG Yongyi, WU Zhongping, HUANG Jinhai, LIN Junfeng, CHEN Shubing, ZHENG Jinping, GAO Yi*
The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/National Clinical Research Center of Respiratory Disease/National Respiratory Medical Center, State Key Laboratory of Respiratory Disease/Guangzhou Institute of Respiratory Health, Guangzhou 510120, China

【Abstract】 **Background** Administration of drugs by inhalation is a common route for the treatment of chronic airway diseases. The ability of patients to use an inhaler device is a key factor in the effectiveness of treatment. Recently, a new type of quantitative assessment instrument for inhalation drugs has been developed in China, which can measure peak inspiratory flow (PIF) and inspiratory volume (V_I) under conditions with various internal resistance of inhalers, thereby accurately assessing the ability of patients to use inhaler. However, there are no quality testing methods and adoption standards for this type of instrument at

基金项目: 广州医科大学 2021 年大学生科技创新项目 (2021A001); 广东省钟南山医学基金会项目 (ZNSA-2020013); 浙江省重点研发计划项目 (2020C03062)

510120 广东省广州市, 广州医科大学附属第一医院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 国家呼吸医学中心 广州呼吸健康研究院

*通信作者: 高怡, 教授; E-mail: misstall2@163.com

本文数字出版日期:

home and abroad. **Objective** To perform quality testing of the inhalation drug quantitative assessment instrument and evaluate its technical performance, in order to explore the application value of the method. **Methods** Various internal resistance of dry powder inhalers (DPI) was simulated by the inhalation drug quantitative assessment instrument (PF810, U BREATH®, Zhejiang) in 5 different gears (R1–R5 from low to high). A standard flow/volume simulator was used to test the flow, volume and impedance performance of the PF810 for inhalation. The flow test was performed at a fixed volume (3.000L) and different flow rates (in the range of 0–2.000L/s, with 0.250L/s as the interval stepwise). The volume was carried out at three flow rates of low (0.500 L/s), medium (1.000 L/s) and high (1.500 L/s), and at different volumes (1.000 L as the interval stepwise in the range of 1.000–4.000 L). The Bland–Altman analysis chart method of GraphPad prism 9.0 software was used to evaluate the consistency of PIF and V_I measurements of the inhalation drug quantitative assessment instrument with the actual values output by the simulator at different resistance gears. **Results** The results of quality control evaluation of flow detection showed that the percentages of repeatability, accuracy and linearity of flow detection meeting the performance requirements were 100.00% (40/40), 95.00% (38/40) and 94.29% (33/35). The accuracy and linearity of PF810 at R5 gear 1.500L/s and above did not meet the performance testing requirements, while those of other gears and flow rates met the requirements. The Bland–Altman consistency test showed 95% limit of agreement (LOA) of (–0.271, 0.107) L/s, with 96.00% (192/200) data points within the 95% LOA range. The results of volume test quality control evaluation showed that the pass rates of volume test repeatability, accuracy and linearity were all 100.00% (60/60, 60/60, 45/45). The Bland–Altman consistency test showed that 95%LOA was (–0.058, 0.017) L, and 100.00% (180/180) data points were within the 95%LOA range. The impedance measurement quality control evaluation results showed that the relative errors between the impedance value of PF810 and the internal resistance of the corresponding inhaler were all <5%. **Conclusion** In this study, a standard flow/volume simulator was used to measure the quality of inspiratory flow and volume of the inhalation drug quantitative assessment instrument at different levels of internal resistance. The method is simple and feasible, can evaluate the performance of this type of instrument and regularly detect and maintenance it objectively and scientifically, which was worthy of application and promotion

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Inhalation therapy; Dry powder inhalers; Quality control

慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等慢性气道疾病已造成沉重的疾病负担，对全球公共卫生构成重大威胁^[1-2]。吸入疗法是这类疾病的主要治疗方法，需要借助特定的吸入器辅助药物递送。目前临床上常用的吸入器有加压定量吸入装置 (pMDI)、软气雾剂 (SMI)、干粉吸入装置 (DPI)。其中，DPI 内部具有一定的阻力，根据产生 4 kPa 压降所需的吸气流量，DPI 的内置阻力可分为 5 个等级 (R1~R5，由低到高)^[3-6]。患者需自主吸入达到特定吸气峰流量 (PIF)，才能克服 DPI 内置阻力将药物递送出来^[7]，这时的流量称之为有效吸气流量。吸气流量过高或过低均会影响药物的肺内沉积率^[8-10]。慢性气道疾病患者可能会由于气流受限、呼吸肌肉力量不足而达不到使用吸入器的最低流量^[11-13]。PIF 是影响吸入疗效的关键因素^[14-15]。此外文献还指出除有效吸气流量外，理想的吸药模式还需达到 1 L 以上的吸气容积 (V_I)^[16]。

在附加吸入器阻力状态下测量 PIF 可评估患者使用吸入器的能力^[17]，同时也为吸入器匹配选择和吸入技术培训提供指导^[16, 18]。最近国内研发了一种新型的吸入用药定量评估仪器，可模拟临床上大多数 DPI 的内置阻力，可同时评估 PIF 及 V_I 两大关键指标。目前国内外吸入用药定量评估仪器质量检测方法和标准的相关研究较少。为此，本研究采用标准流量/容积模拟器对具

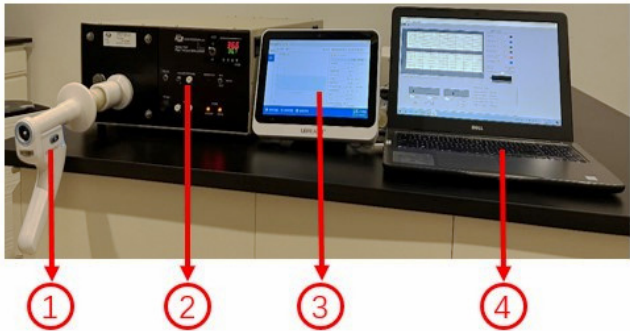
有模拟不同吸入器内置阻力的吸入用药定量评估仪器进行检测，以探索该类仪器的质量检测方法和应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象为新型吸入用药定量评估仪器 (PF810, 优呼吸®, 浙江亿联康公司)，测量设备为标准流量/容积模拟器 (Model 1120, 美国 Hans Rudolph 公司)。国内临床常用的 DPI 吸入器包括准纳器 Accuhaler®/Diskus® (英国葛兰素史克)、都保 Turbuhaler® (英国阿斯利康) 和吸乐 HandiHaler® (德国勃林格殷格翰)。

1.2 研究方法 试验前先将所有设备开机预热 15 min 以上，并置于同一环境中 30 min 以上。随后将 PF810 连接到标准流量/容积模拟器的连接口处，需密闭不漏气 (图 1)。通过模拟器的计算机控制端设定流量和容积参数，并通过 PF810 调节 R1~R5 档位的附加阻力，启动标准流量/容积模拟器产生标准的吸气流源进行检测。记录 PF810 的 PIF 和 V_I 测量值，并以标准呼吸模拟器产生的气源值作为标准值进行分析。流量检测：设定固定吸气容积 3.000 L，在 0~2.000 L/s 范围内以 0.250 L/s 为间隔步进分别设定吸气流量，每组参数进行 5 次测试，取平均值。容积检测：分别设定低 (0.500 L/s)、中 (1.000 L/s)、高 (1.500 L/s) 吸气流量，并在 1.000~4.000 L 范围内以 1.000 L 为步进分别设定 V_I ，每组参数进行

3 次测试,取平均值。阻抗检测:分别将 3 种吸入器〔准纳器 (Accuhaler®/Diskus®)、都保 (Turbuhaler®)、吸乐 (HandiHaler®)〕和吸入用药定量评估仪器与标准流量 / 容积模拟器连接 (连接至图 1 ①位置)。3 种吸入器的内置阻力分别代表低、中、高 3 个档位的阻力,吸入用药定量评估仪器分别调节 R2、R3、R5 阻力档位,用于与吸入器的 3 个阻力进行对比。按照流量检测的参数设置产生气源,每组参数进行 5 次测试,读取标准流量 / 容积模拟器 4 kPa 压力下对应的流量值,根据公式:阻抗 = 压力 / 流量计算吸入器或吸入用药定量评估仪器的阻抗值。



注:①吸入用药定量评估仪器 (PF810, 优呼吸®, 浙江亿联康公司), ②标准流量 / 容积模拟器 (美国 Model 1120, Hans Rudolph 公司), ③ PF810 平板控制端, ④标准模拟器计算机控制端。

图 1 实验设备连接方法

Figure 1 Experimental equipment connection method

1.3 评估指标

1.3.1 重复度 多次测量结果中最大值与最小值差值。PIF 的重复度绝对值应 ≤ 0.050 L/s; V_I 的重复度绝对值应 $\leq 3\%$ 或者 0.050 L (两者取大值)。

1.3.2 准确度 多次测量的均值与标准流量 / 容积模拟器标准值之间的差异,包括绝对误差和相对误差。PIF 绝对误差绝对值 ≤ 0.167 L/s 或相对误差绝对值 $\leq 10\%$ (两者取最大值), V_I 相对误差绝对值 $\leq 3\%$ 或者绝对误差绝对值 ≤ 0.050 L (两者取大值)。

1.3.3 线性度 (1) 流量线性度:公式 (1) 利用误差 (e_n) 计算出 PIF (q_n) 值在评估测量范围内的线性度 (C_n), 其中 e_n 为峰值流量 n 的 PIF 的误差, e_{n+1} 为峰值流量 n 以上一增量的 PIF 的误差, q_{n+1} 为基准流量 n 以上一个增量的基准的五次测得的 PIF 的平均值, PIF 线性度绝对值应 $\leq 5\%$ 。(2) 容积线性度:公式 (2) 利用平均误差 (V_{err}) 来计算两两测试参数之间的容积指标线性度, 其中 V_{errn} 为第 n 次测量结果的平均误差, V_{refn} 为第 n 次标准流量 / 容积模拟器输出的参考值。 V_I 线性度绝对值应 $\leq 3\%$ 。

$$\in n = (e_n - e_{n+1}) \times 100 / q_{n+1} \quad (1)$$

$$\in n = \frac{(V_{errn} - V_{errn+1}) \times 100}{0.5 \times (V_{refn} + V_{refn+1})} \quad (2)$$

1.3.4 阻抗值 4 kPa 压力下压力与流量的比值。与吸入器内置阻力的相对误差应 $\leq \pm 5\%$ 。

1.4 统计学方法 采用 Microsoft Excel 2016 对数据进行统计,采用 GraphPad prism 9.0 软件的 Bland-Altman 图法评价不同阻力档位下吸入用药定量评估仪器的 PIF、 V_I 测量值与模拟器输出的实际值之间的一致性。

2 结果

2.1 流量检测质量控制评估结果 流量检测重复度、准确度和线性度达到性能要求的百分率为 100.00% (40/40)、95.00% (38/40)、94.29% (33/35)。R5 档位 1.500 L/s 及以上流量下 PF810 准确度和线性度不符合性能检测要求,其余档位和流量下全部达标,见表 1。Bland-Altman 一致性检验可见,95% 一致性界限 (LOA) 为 (-0.271, 0.107) L/s, 96.00% (192/200) 数据点在 95%LOA 范围内,见图 2。

2.2 容积检测质量控制评估结果 容积测试重复度、准确度和线性度的性能检测通过率均为 100.00% (60/60、60/60、45/45), 见表 2。Bland-Altman 一致性检验可见,95%LOA 为 (-0.058, 0.017) L, 100.00% (180/180) 数据点在 95%LOA 范围内,见图 3。

2.3 阻抗检测质量控制评估结果 吸入用药定量评估仪器 PF810 阻抗值与相应吸入器内置阻力之间的相对误差绝对值均 $< 5\%$, 见表 3。

表 3 吸入用药定量评估仪器 PF810 模拟阻力与 DPI 吸入器内置阻力对比

Table 3 Comparison of simulated resistance of PF810 and internal resistance of DPI inhaler for inhalation drug quantitative assessment instrument

PF810 模拟阻力档位	阻抗值 (kPa ^{1/2} /L · min ⁻¹)	相对误差 (%)
低阻力		
R2	0.025	-0.70
准纳器 (Accuhaler®/Diskus®)	0.025	
中阻力		
R3	0.035	-3.72
都保 (Turbuhaler®)	0.036	
高阻力		
R5	0.043	1.94
吸乐 (HandiHaler®)	0.042	

3 讨论

准确评估患者的药物吸入能力,选择合适的吸入器,是慢性气道疾病患者治疗与随访管理的重要评估内容。吸气流量和 V_I 是影响吸入药物沉积的重要因素。在常规肺通气功能检测中,可测量吸气流量 (如 PIF) 或 V_I

表 1 吸入用药定量评估仪器 PF810 流量检测质量控制评估结果
Table 1 Quality control evaluation results of PF810 flow test for inhalation drug quantitative assessment instrument

阻力档位	流量 (L/s)							
	0.250	0.500	0.750	1.000	1.250	1.500	1.750	2.000
R1								
标准流量 / 容积模拟器 PIF (L/s)	0.250	0.500	0.750	1.000	1.250	1.500	1.750	1.999
PF810 PIF (L/s)	0.267	0.483	0.717	0.967	1.217	1.400	1.657	1.887
重复度 (L/s)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.017	0.017
绝对误差 (L/s)	0.017	-0.017	-0.033	-0.033	-0.033	-0.100	-0.094	-0.113
相对误差 (%)	6.667	-3.333	-4.444	-3.333	-2.667	-6.667	-5.355	-5.638
线性度 (%)		0.000	2.326	0.000	0.000	4.762	-0.378	1.007
R2								
标准流量 / 容积模拟器 PIF (L/s)	0.250	0.500	0.750	1.000	1.250	1.500	1.746	1.954
PF810 PIF (L/s)	0.250	0.483	0.717	0.957	1.200	1.450	1.617	1.833
重复度 (L/s)	0.000	0.000	0.000	0.017	0.000	0.017	0.000	0.000
绝对误差 (L/s)	0.000	-0.017	-0.033	-0.043	-0.050	-0.050	-0.129	-0.120
相对误差 (%)	0.000	-3.333	-4.444	-4.333	-4.000	-3.346	-7.407	-6.166
线性度 (%)		3.448	2.326	1.045	0.556	0.014	4.895	-0.484
R3								
标准流量 / 容积模拟器 PIF (L/s)	0.250	0.500	0.750	1.000	1.250	1.497	1.726	1.935
PF810 PIF (L/s)	0.267	0.483	0.713	0.950	1.183	1.377	1.580	1.783
重复度 (L/s)	0.000	0.000	0.017	0.000	0.000	0.000	0.017	0.000
绝对误差 (L/s)	0.017	-0.017	-0.037	-0.050	-0.066	-0.121	-0.146	-0.152
相对误差 (%)	6.667	-3.333	-4.889	-5.000	-5.303	-8.051	-8.438	-7.848
线性度 (%)		0.000	2.804	1.404	1.375	3.942	1.586	0.351
R4								
标准流量 / 容积模拟器 PIF (L/s)	0.250	0.500	0.750	1.000	1.249	1.488	1.697	1.909
PF810 PIF (L/s)	0.250	0.480	0.717	0.950	1.153	1.367	1.550	1.767
重复度 (L/s)	0.000	0.017	0.000	0.000	0.017	0.000	0.000	0.000
绝对误差 (L/s)	0.000	-0.020	-0.033	-0.050	-0.096	-0.121	-0.147	-0.142
相对误差 (%)	0.000	-4.000	-4.444	-5.000	-7.689	-8.129	-8.684	-7.446
线性度 (%)		4.167	1.860	1.754	3.994	1.820	1.708	-0.298
R5								
标准流量 / 容积模拟器 PIF (L/s)	0.250	0.500	0.750	0.999	1.215	1.456	1.680	1.987
PF810 PIF (L/s)	0.233	0.467	0.700	0.933	1.100	1.333	1.373	1.450
重复度 (L/s)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.017	0.033	0.000
绝对误差 (L/s)	-0.017	-0.033	-0.050	-0.066	-0.115	-0.123	-0.306*	-0.537*
相对误差 (%)	-6.667	-6.667	-6.692	-6.573	-9.480	-8.450	-18.235*	-27.040*
线性度 (%)		3.571	2.410	1.657	4.503	0.590	13.340*	15.940*

注：PIF= 吸气峰流量。

(如用力吸气容积)是在无阻力状态下所得的,与附加吸入装置阻力条件下所测得的流量和容积指标相关性不强^[19-20],甚至无相关性^[21],因此并不适用于衡量阻力状态下的吸气水平。过去,国外采用手持式吸气流量计 In-Check DIALTM(英国 Clement Clarke 公司)作为主要工具,用于测定不同等级吸入器阻力下的 PIF,为患者吸入用药用力程度评估提供指导^[22]。最近我国新研发了新型吸入用药定量评估仪器,可通过调节阻力阀开

口大小而设置不同档位,模拟临床应用的各种 DPI 吸入装置内部阻力,并利用肺功能的流量传感技术,不但可测量在附加阻力条件下的吸气流量,还可测量 V_I,更为精准、定量地评估患者药物吸入能力,为指导患者用药提供客观依据。

仪器质量是测量数据可靠性的保障。仪器行业标准是关于仪器质量检测方法和标准的规范性文件。例如,目前临床应用最广泛的肺功能测量工具——肺量计和呼

chinaXiv:202307.00681v1

表 2 吸入用药定量评估仪器 PF810 容量检测质量控制评估结果
Table 2 Quality control evaluation results of PF810 volume test for inhalation drug quantitative assessment instrument

流量	R1				R2				R3				R4				R5			
	1.000 L	2.000 L	3.000 L	4.000 L	1.000 L	2.000 L	3.000 L	4.000 L	1.000 L	2.000 L	3.000 L	4.000 L	1.000 L	2.000 L	3.000 L	4.000 L	1.000 L	2.000 L	3.000 L	4.000 L
0.500 L/s																				
均值 V_i (L)	0.993	1.980	2.960	3.900	1.000	1.980	2.967	3.977	1.000	1.960	2.960	3.960	0.990	2.010	2.943	3.967	1.000	1.980	2.970	4.010
重复度 (L/s)	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.030	0.000	0.000	0.000	0.020	0.000	0.000	0.010	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000
绝对误差 (L/s)	-0.007	-0.020	-0.040	-0.033	0.000	-0.020	-0.033	-0.023	0.000	-0.040	-0.040	-0.040	-0.010	0.010	-0.047	-0.033	0.000	-0.020	-0.030	0.010
相对误差 (%)	-0.667	-1.000	-1.333	-0.847	0.000	-1.000	-1.111	-0.583	0.000	-2.000	-1.333	-1.000	-1.000	0.500	-1.572	-0.833	0.000	-1.000	-1.000	0.250
线性度 (%)	0.889	0.800	-0.192		1.333	0.533	0.286		2.667	0.000	0.000		-1.333	2.284	-0.391		1.333	0.400	-1.143	
1.000 L/s																				
均值 V_i (L)	1.000	1.983	2.950	3.960	1.000	1.980	2.943	3.950	1.000	1.990	2.960	3.970	1.010	2.010	2.990	4.010	1.000	1.980	2.960	3.960
重复度 (L/s)	0.000	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
绝对误差 (L/s)	0.000	-0.017	-0.043	-0.040	0.000	-0.020	-0.047	-0.048	0.000	-0.010	-0.040	-0.030	0.010	0.010	-0.010	0.010	0.000	-0.020	-0.040	-0.040
相对误差 (%)	0.000	-0.833	-1.448	-1.000	0.000	-1.000	-1.583	-1.209	0.000	-0.500	-1.333	-0.750	1.000	0.500	-0.333	0.250	0.000	-1.000	-1.333	-1.000
线性度 (%)	1.111	1.068	-0.095		1.333	1.095	-0.029		0.667	1.200	-0.286		0.000	0.800	-0.762		1.333	0.800	0.000	
1.500 L/s																				
均值 V_i (L)	1.000	1.970	2.930	3.920	1.000	1.990	2.970	3.970	1.000	1.970	2.940	3.940	1.000	1.980	2.960	3.970	0.983	1.980	2.990	3.150
重复度 (L/s)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.000	0.000	0.000
绝对误差 (L/s)	0.000	-0.030	-0.049	-0.049	0.000	-0.010	-0.030	-0.030	0.000	-0.030	-0.020	-0.049	0.000	-0.020	-0.040	-0.030	-0.017	-0.020	-0.010	-0.002
相对误差 (%)	0.000	-1.500	-1.656	-1.243	0.000	-0.500	-1.000	-0.750	0.000	-1.500	-0.676	-1.237	0.000	-1.000	-1.333	-0.750	-1.667	-1.000	-0.333	-0.047
线性度 (%)	2.000	0.777	0.000		0.667	0.800	0.000		2.000	-0.403	0.844		1.333	0.800	-0.286		0.222	-0.400	-0.249	

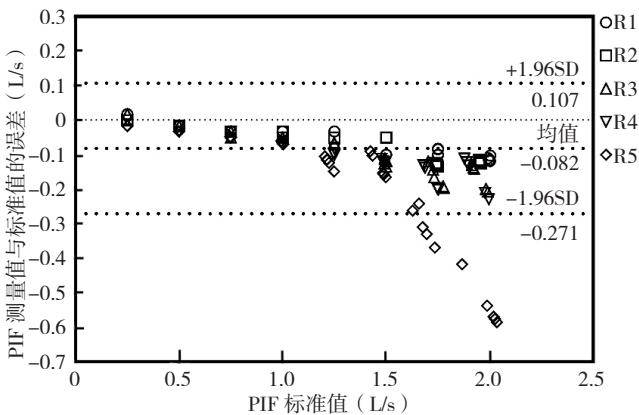


图 2 吸入用药定量评估仪器 PF810 PIF 与标准流量 / 容积模拟器标准值的 Bland-Altman 图

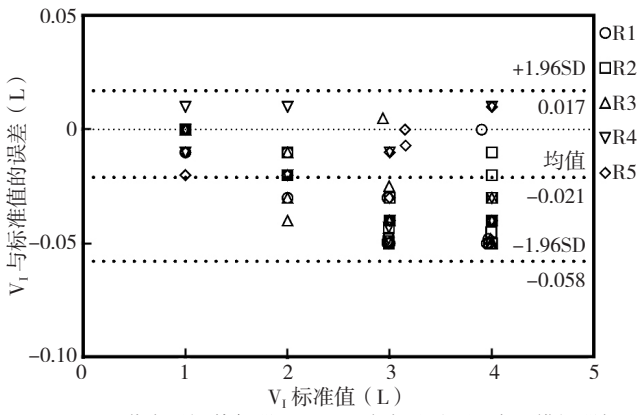


图 3 吸入用药定量评估仪器 PF810 V_i 与标准流量 / 容积模拟器标准值的 Bland-Altman 图

气峰流量计，国内外均已发布相关行业标准^[23-25]，也有专业机构对其质量检测方法和标准作出明确规定^[26]。而本文讨论的新型吸入药物定量评估仪器的质控方法和标准尚未形成。本研究首次探索了新型吸入用药定量评估仪器的质量检测方法和性能要求，主要包括重复度、准确度（绝对误差 / 相对误差）、线性度和阻抗几个方面，为今后建立科学、客观、全面的质控标准提供了参考。

关于重复度，在 BARNES 等^[27]的研究中，测试准纳器吸入器（R2 档位）时的 PIF 重复性要求 <10 L/min，测试吸乐®吸入器（R5 档位）时的 PIF 重复性要求 <5 L/min。但其试验对象是在严重慢性阻塞性肺疾病患者，可能存在呼吸肌肉力量不足、气道阻塞等因素，影响了测试的重复度。再者，试验工具是机械式吸气流量计 In-Check DIAL™，该仪器的最小刻度为 5 L/min，数据精度不足，也在一定程度上影响了数据的重复度。本研究采用标准流量 / 容积模拟器，可产生标准吸气气源，数据精度高，可排除以上因素带来的偏倚，因此重复度要求更为严格。根据本实验结果，被检仪器的重复度在 0.000~0.050 L/s 的范围内，设定为吸气流量重复度绝对值要求为 ≤ 0.05 L/s 是比较合理的。而容积重复度，肺量计国家行业标准中的要求是不超过 ± 3% 或者 ± 0.05 L（两者取大值）^[24]，本研究中 V_i 的重复度在 0.000~0.030 L 的范围内，均能满足上述标准，设定 V_i 重复度绝对值要求为 ≤ 3% 或者 0.05 L 是比较合理的。

chinaXiv:202307.00681v1

关于准确度,呼气峰流量计行业标准中提出的流量最大允许误差范围绝对值为 0.167 L/s 或 10%^[25];肺量计行业标准中的容积最大允许误差范围绝对值为 3% 或者 0.05 L (两者取大值)^[24, 28]。本研究参考上述标准对吸气流量和吸气容积进行准确度分析,结果显示吸入评估仪通过了常规推荐的吸气流量下(临床上的使用 DPI 推荐吸气流量在 0.333~1.0 L/s^[30-31],不宜超过 1.5 L/s)的各项性能要求,虽然在高阻力档位 R5、≥ 1.5 L/s 条件下的准确度、线性度未能符合性能检测要求,但该吸气流量超出使用 DPI 的推荐吸气流量范围。此外,标准流量/容积模拟器在附加一定阻抗条件下,通过压力调节来达到目标流量,当阻抗过高,导致所需产生的压力过高,超出其自身可调节范围,甚至可能会发生仪器抖动,则不能达到目标流量,影响高流量下仪器的性能评估。被检测仪器高阻力和高流量下的性能评估方法及性能要求有待进一步研究探索。通过本研究结果,可认为在适宜吸气流量下(<1.5 L/s)条件下对该类型仪器进行质量检测是可行的。

关于线性度,呼气峰流量计和肺量计的行业标准中分别明确了流量测量及容积测量线性度标准为 ≤ 5% 和 ≤ 3%^[29-30]。除了模拟阻力为 R5 档位的最高 2 个流量以外,吸入用药定量评估仪器 PF810 均通过了上述标准的流量和容积线性度评估标准。此标准是无附加阻力条件下的呼气流量和呼气容积的线性度标准,是否适用吸气流量和吸气容积线性度的评估有待进一步探究证实。

在试验过程中,本研究团队总结了几个要点:(1)需提前 1h 将各测量仪器置于相同环境中,以减少环境参数不同引起的测量偏倚;(2)所有仪器实验前提前 30 min 开机,以确保仪器达到稳定的性能;(3)确保被检测仪器与模拟器连接处的密闭性;(4)相同参数条件下分别进行 3~5 次测试,避免因测试次数过少导致误差偏大。

综上所述,本研究建立了一种新型吸入用药定量评估仪器的质量控制检测方法,初步提出该类型仪器 PIF 和 V_I性能检测要求,证实了吸入评估仪器 PF810 的流量、容积准确性符合标准,建议吸入用药定量评估仪器生产厂家采用标准验证器于仪器出厂前进行质量检测,医疗机构也应定期对其进行校验。

作者贡献:彭咏怡负责实验的实施、论文撰写;吴仲平负责实验设计;郑劲平、高怡对研究提供指导,负责论文修改;黄锦海、林俊凤、陈树冰负责数据的收集、整理与分析。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] BRUSSELLE G G, KO F W. Prevalence and burden of asthma in China: time to act [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10196): 364-366.

DOI: 10.1016/s0140-6736 (19) 31349-2.

- [2] ANEES UR REHMAN, AHMAD HASSALI M A, MUHAMMAD S A, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2020, 20 (6): 661-672. DOI: 10.1080/14737167.2020.1678385.
- [3] MAHLER D A. Peak inspiratory flow rate as a criterion for dry powder inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14 (7): 1103-1107. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201702-156PS.
- [4] CLARK A R, HOLLINGWORTH A M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers—implications for in vitro testing [J]. *J Aerosol Med*, 1993, 6 (2): 99-110. DOI: 10.1089/jam.1993.6.99.
- [5] SANDERS M J. Guiding inspiratory flow: development of the In-check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique [J]. *Pulm Med*, 2017, 2017: 1495867. DOI: 10.1155/2017/1495867.
- [6] LAUBE B L, JANSSENS H M, DE JONGH F H, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37 (6): 1308-1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
- [7] MURALIDHARAN P, HAYES D Jr, MANSOUR H M. Dry Powder inhalers in COPD, lung inflammation and pulmonary infections [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12 (6): 947-962. DOI: 10.1517/17425247.2015.977783.
- [8] USMANI O S, BIDDISCOMBE M F, BARNES P J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (12): 1497-1504. DOI: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
- [9] BROEDERS M E A C, MOLEMA J, VERMUE N A, et al. In check dial: accuracy for diskus and turbuhaler [J]. *Int J Pharm*, 2003, 252 (1/2): 275-280. DOI: 10.1016/s0378-5173 (02) 00650-6.
- [10] CAPSTICK T G, CLIFTON I J. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2012, 6 (1): 91-101; quiz 102-103. DOI: 10.1586/ers.11.89.
- [11] SANCHIS J, CORRIGAN C, LEVY M L, et al. Inhaler devices—from theory to practice [J]. *Respir Med*, 2013, 107 (4): 495-502. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.007.
- [12] VAN DER PALEN J. Peak inspiratory flow through diskus and turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL) [J]. *Respir Med*, 2003, 97 (3): 285-289. DOI: 10.1053/rmed.2003.1289.
- [13] CHRYSTYN H. Is inhalation rate important for a dry powder inhaler? Using the In-Check Dial to identify these rates [J]. *Respir Med*, 2003, 97 (2): 181-187. DOI: 10.1053/rmed.2003.1351.
- [14] HAUGHNEY J, PRICE D, BARNES N C, et al. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs [J]. *Respir Med*, 2010, 104 (9): 1237-1245. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.012.
- [15] EVERARD M L, DEVADASON S G, LE SOUËF P N. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size

- distribution from a Turbuhaler [J]. *Respir Med*, 1997, 91 (10): 624-628. DOI: 10.1016/s0954-6111 (97) 90009-3.
- [16] KONDO T, HIBINO M, TANIGAKI T, et al. Appropriate use of a dry powder inhaler based on inhalation flow pattern [J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2017, 3: 5. DOI: 10.1186/s40780-017-0076-9.
- [17] CEGLA U H. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers [J]. *Respir Med*, 2004, 98 (Suppl A): S22-S28. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.02.003.
- [18] KAMIN W E, GENZ T, ROEDER S, et al. The inhalation manager: a new computer-based device to assess inhalation technique and drug delivery to the patient [J]. *J Aerosol Med*, 2003, 16 (1): 21-29. DOI: 10.1089/089426803764928329.
- [19] DUARTE A G, TUNG L, ZHANG W, et al. Spirometry measurement of peak inspiratory flow identifies suboptimal use of dry powder inhalers in ambulatory patients with COPD [J]. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2019, 6 (3): 246-255. DOI: 10.15326/jcopdf.6.3.2018.0163.
- [20] PRICE D B, YANG S, MING S W Y, et al. Physiological predictors Of peak inspiRatory flow using Observed lung function resultS (POROS): evaluation at discharge among patients hospitalized for a COPD exacerbation [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 3937-3946. DOI: 10.2147/COPD.S174371.
- [21] GHOSH S, PLEASANTS R A, OHAR J A, et al. Prevalence and factors associated with suboptimal peak inspiratory flow rates in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 585-595. DOI: 10.2147/COPD.S195438.
- [22] HUA J L, YE X F, DU C L, et al. Optimizing inhalation therapy in the aspect of peak inhalation flow rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21 (1): 302. DOI: 10.1186/s12890-021-01674-5.
- [23] ISO. 26782: 2009 Anaesthetic and respiratory equipment — Spirometers intended for the measurement of time forced expired volumes in humans [EB/OL]. [2023-03-09]. <https://www.iso.org/standard/43761.html>.
- [24] 国家食品药品监督管理总局. 麻醉和呼吸设备评价自主呼吸者肺功能的呼气峰值流量计: YY/T 1438—2016 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [25] 国家药品监督管理局. 麻醉和呼吸设备 用于测量人体时间用力呼气量的肺量计: YY/T 1804—2021 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [26] GRAHAM B L, STEENBRUGGEN I, MILLER M R, et al. Standardization of spirometry 2019 update. an official American thoracic society and European respiratory society technical statement [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 (8): e70-88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- [27] BARNES C N, MAHLER D A, OHAR J A, et al. Peak inspiratory flows: defining repeatability limits and a predictive equation for different inhalers [J]. *Chest*, 2020, 158 (4): 1413-1419. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.072.
- [28] 23747-2016 U-EL. Anaesthetic and respiratory equipment – Peak expiratory flow meters for the assessment of pulmonary function in spontaneously breathing humans (ISO 23747: 2015) [S].
- [29] 中国医学装备协会呼吸病学专委会吸入治疗与呼吸康复学组, 中国慢性阻塞性肺疾病联盟. 稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42 (4): 241-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.04.001.
- [30] ROSS D L, SCHULTZ R K. Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products [J]. *J Aerosol Med*, 1996, 9 (2): 215-226. DOI: 10.1089/jam.1996.9.215.

(收稿日期: 2023-03-13; 修回日期: 2023-07-04)

(本文编辑: 邹琳)